

51

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 d, 9/00

C 07 d, 67/00

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Behördeneigentum

Deutsche Kl.:

12 q, 24

12 q, 26

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 1793735

Aktenzeichen: P 17 93 735.8

Anmeldetag: 18. Februar 1967

Offenlegungstag: 26. Juli 1973

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Tricyclisch substituierte ~~Ampho~~-Alkohole und ihre nicht toxischen Salze sowie Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: 1 568 145

71

Anmelder: Boehringer Mannheim GmbH, 6800 Mannheim

Vertreter gem. § 16 PatG: —

72

Als Erfinder benamt: Winter, Werner, Dr. rer. nat., 6806 Viernheim;  
Thiel, M., Dr. rer. nat.; Stach, Kurt, Dr.-Ing.; Dietmann, Karl, Dr.;  
6800 Mannheim; Schaumann, Wolfgang, Dr., 6900 Heidelberg

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): 23. 3. 1972  
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

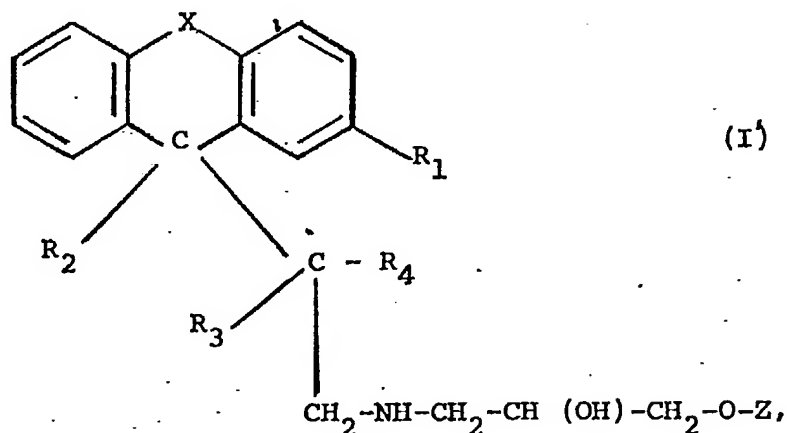
DT 1793735

1793735

Tricyclisch substituierte Amino-Alkohole und ihre nicht toxischen Salze sowie Verfahren zu deren Herstellung

Zusatz zur Patentanmeldung P 15 68 145.5-42

Gegenstand der Anmeldung P 15 68 145.5-42 sind tricyclisch substituierte Amino-alkohole der allgemeinen Formel I'



in der X einen Valenzstrich, eine Äthylen- oder eine Vinylengruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Oxa- oder Thiamethylengruppe bedeutet, wobei im Falle, das:

- a) X einen Valenzstrich, eine Äthylen- oder eine Vinylengruppe bedeutet, die Substituenten  $R_1$  bis  $R_4$  Wasserstoffatome sind und Z den Naphthylrest bedeutet,
- b) X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,  $R_1$  bis  $R_4$  Wasserstoffatome sind und Z ein ggf. durch ein Chloratom oder eine Methylgruppe substituierter Phenylrest oder ein Naphthylrest ist,

309830 / 1204

./.

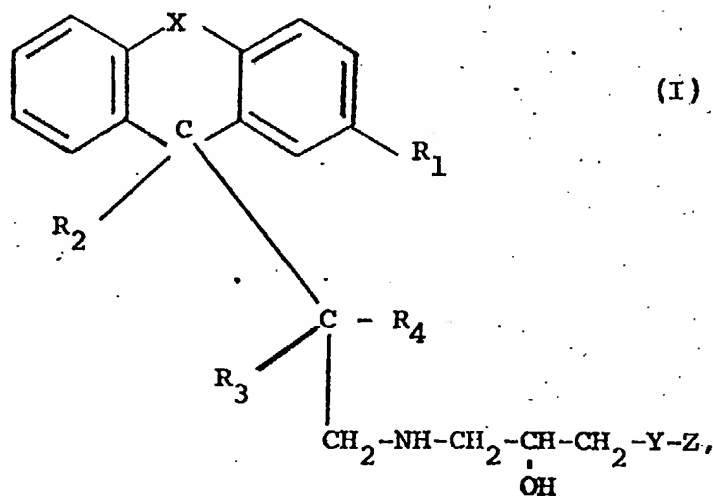
1793735

c) X eine Oxamethylengruppe bedeutet,  $R_1$  ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe,  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoffatome oder zusammen eine CC-Doppelbindung,  $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe und Z ein ggf. durch Chloratome, Methyl-, Trifluormethyl oder Nitrogruppen substituierter Phenylrest oder ein ggf. durch eine Methylgruppe substituierter Benzylrest oder ein Cyclo-hexyl- oder Naphthylrest ist,

d) X eine Thiamethylengruppe bedeutet,  $R_1$  bis  $R_4$  Wasseratome sind und Z der Naphthylrest ist,

und ihre nicht toxischen Salze, die wertvolle Herz- und Kreislaufwirkungen aufweisen.

In Ausgestaltung der obigen Erfindung wurde gefunden, daß die neuen tricyclischen Amino-alkohole der allgemeinen Formel I



309830/1204

1793735

in der X ein Schwefelatom, eine Oxa- oder Thiamethylen-  
gruppe und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,  
wobei im Fall daß:

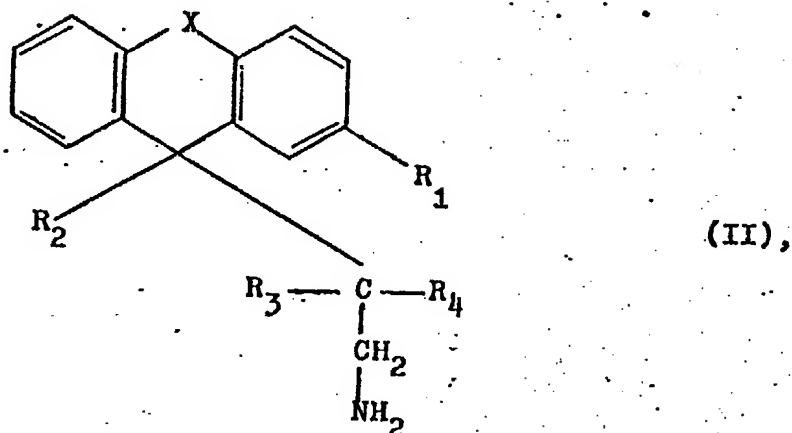
- a) X ein Schwefelatom bedeutet,  $R_1$  ein Wasserstoff- oder  
Chloratom,  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoffatome oder zusammen eine  
CC-Doppelbindung,  $R_4$  ein Wasserstoffatom und Z eine Phenyl-  
oder Methylphenylgruppe bedeutet,
- b) X eine Oxymethylengruppe bedeutet,  $R_1$  ein Wasserstoff-  
oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe,  $R_2$  ein  
Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,  $R_3$  ein Wasser-  
stoffatom oder zusammen mit  $R_2$  eine CC-Doppelbindung,  
 $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe und  
Z einen Cycloalkylrest mit 5 bzw. 7 - 12 C-Atomen, eine  
Methylcyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Nitrobenzyl oder  
Äthoxy- oder Benzyloxy-phenylgruppe darstellt, wobei für  
den Fall, daß Y ein Schwefelatom ist, Z auch eine Phenyl-  
oder Methylphenylgruppe sein kann,
- c) X eine Thiamethylengruppe bedeutet,  $R_1$  bis  $R_4$  Wasserstoff-  
atome sind oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Doppelbindung bilden  
können und Z ein Phenylrest ist,

und ihre nicht-toxischen Salze ebenfalls wertvolle Herz- und  
Kreislaufwirkungen besitzen.

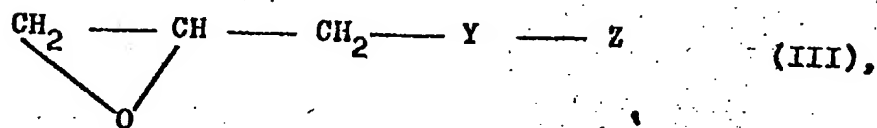
Erfindungsgegenstand ist auch ein Verfahren zur Herstellung der  
neuen tricyclischen Amino-alkohole, das dadurch gekennzeichnet ist,  
daß man in an sich bekannter Weise entweder:

1793735

a) Amine der allgemeinen Formel II



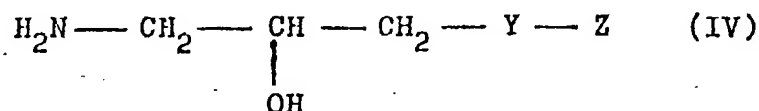
in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben, mit Epoxiden der allgemeinen Formel III



1793735

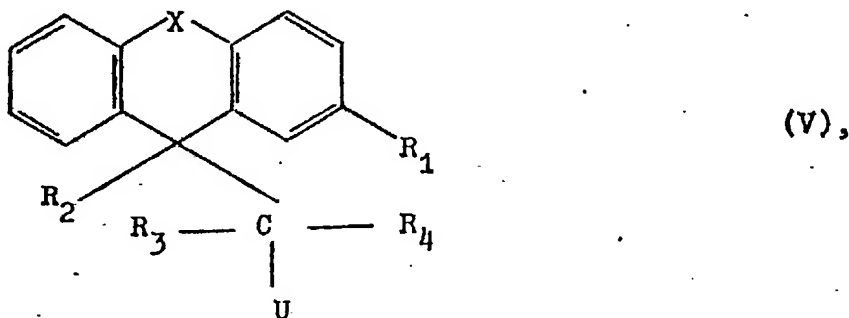
in welcher Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben bzw. mit den entsprechenden Halogenhydrinen umgesetzt oder

b) Amine der allgemeinen Formel IV



in welcher Y und Z die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und X die oben angegebene Bedeutung haben, während U eine Carbonylhalogenid- oder eine Aldehydgruppe bedeutet,

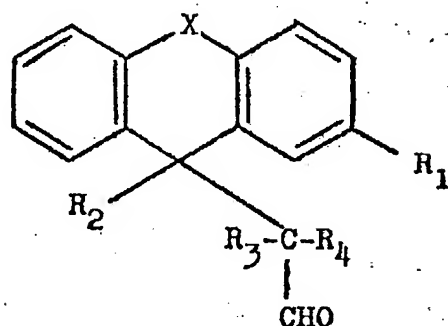
umsetzt und die erhaltenen Zwischenprodukte in an sich bekannter Weise reduziert, worauf man die Verbindungen I gewünschtenfalls in ihre nicht-toxischen Salze überführt.

Die Umsetzung der Verbindungen II und III kann in an sich bekannter Weise durch einfaches Erhitzen der Komponenten bewirkt werden, wobei man gewünschtenfalls in Anwesenheit eines inerten, höhersiedenden Lösungsmittels arbeitet. Für den Fall, daß anstelle der Epoxide III die entsprechenden Halogenhydrine verwendet werden, fügt man in an sich bekannter Weise zur Bindung des abgespaltenen Halogenwasserstoffs zweckmäßig Basen (z.B. einen Überschuß des Amins II) zu.

BAD ORIGINAL

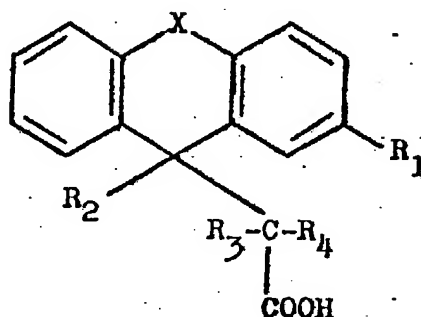
303830/1204

Bei den Verbindungen V handelt es sich entweder um Aldehyde der Formel Va



(Va)

oder um Halogenide von Carbonsäuren der Formel Vb



(Vb)

Die Umsetzung der Verbindungen IV und V wird unter Erhitzen in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, wobei zweckmäßig geeignete Kondensationsmittel zugesetzt werden; d.h. man sorgt dafür, daß das bei der Reaktion abgespaltene Wasser bzw. der abgespaltene Halogenwasserstoff in üblicher Weise entfernt oder gebunden wird.

Die in der ersten Stufe des Verfahrens b) erhaltenen Azomethine bzw. Säureamide werden anschließend in üblicher Weise zu den

./.

Verbindungen I reduziert, wobei insbesondere komplexe Metallhydride (z.B. Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid) oder aber die katalytische Hydrierung zur Anwendung kommen. Eine vorteilhafte Verfahrensvariante besteht darin, daß man die Kondensation der Verbindungen IV und Va mit der anschließenden Reduktion kombiniert, d.h. die Carbonylverbindungen in Gegenwart der Amine reduziert.

Die basischen Verfahrensprodukte lassen sich mit Hilfe anorganischer oder organischer Säuren in bekannter Weise in die entsprechenden Salze überführen. Als anorganische Säuren kommen z.B. in Frage Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäure, und als organische Säuren z.B. Essigsäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Oxalsäure.

#### Vergleichsversuche

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen spezielle Herz- und Kreislaufwirkungen, insbesondere durchblutungsfördernde und  $\beta$ -rezeptorenblockierende Eigenschaften. Da es keine chemisch ähnlichen Verbindungen dieser Wirkungsrichtung gibt, wurde als Vergleichssubstanz das bekannte Präparat COMPLAMIN [= Xantinolnicotinat = 7-[2-Hydroxy-3-(N-methyl- $\beta$ -hydroxyäthylamino)-propyl]-theophyllin] einerseits und andererseits das als  $\beta$ -Rezeptorenblocker bekannte 1-p-Nitrophenyl-2-isopropylamino-äthanol [= INPEA; vgl. Med.Pharmacol.exp. 15/1966, S. 73; Boll. Chim. Farm. 105/1966] herangezogen.

Die folgenden Laborbezeichnungen werden im Versuchsteil verwendet:



- WW 576 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(4-äthoxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 577 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclopentyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 578 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cycloheptyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 579 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclooctyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 580 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclohexyl-methoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 581 = N-[2-(6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-cyclohexyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 661 = N-[2-(2-Chlor-thiaxanthyl-9)-äthyl]-1-(3-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 664 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-nitro-benzyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 666 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(2-methyl-phenylmercapto)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 708 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-phenylmercapto)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 750 = N-Methyl-N-[2-(6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan
- WW 601 = N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclododecyloxy)-2-hydroxy-3 amino-propan

309830/1204

./.

BAD ORIGINAL

Die Wirkungen der Verfahrensprodukte können allgemein folgendermaßen definiert werden:

In niedriger Dosierung (0,1 - 0,5 mg/kg oral) bewirken sie an wachen Hunden durch eine Entleerung venöser Blutspeicher (über eine Erhöhung des Herzminutenvolumens) eine Steigerung der peripheren Organdurchblutung.

In höherer Dosierung (1 - 20 mg/kg i.p.) führen sie bei der Ratte zu einer Blockade der kardialen  $\beta$ -Rezeptoren.

Als Kriterium für die Verbesserung der Organdurchblutung dient die Zunahme des Blutzeitvolumens in der Aorta wacher Hunde nach oraler Applikation.

Als Maß für die kardiale  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade gilt die Hemmung der anaeroben Glykolyse im Myokard wacher Ratten, die eine typische Eigenschaft  $\beta$ -rezeptorenblockierender Wirkstoffe ist.

#### Untersuchungsmethoden:

##### 1. Steigerung des Herzminutenvolumens

Untersuchungen an wachen Hunden mit chronisch an die Aorta ascendens implantierten elektromagnetischen Flowmetern.

Bestimmung der mechanischen Null-Linie durch gleichzeitig chronisch implantierte Verschlussmanschetten oder durch exakte Justierung der Torschaltung des Elektro-Flowmeters. Substanzapplikation mit dem Magenschlauch. Alle Verbindungen gelöst in 10 ml Aqua dest. mit 5 %igem Zusatz von "Lutrol 9" (Polyäthylenoxid, MG ca. 400).

./.

309830/1204

BAD ORIGINAL

Die Dosierungen sind nicht einheitlich, weil zum Teil mit niederen Dosierungen begonnen und geprüft wurde, ob höhere Dosierungen evtl. zu einer Wirkung führen.

## 2. $\beta$ -Rezeptoren-Blockade

Untersuchungen an Sprague-Dawley-Ratten im Gewicht zwischen 100 und 220 g. Den 14 Stunden nüchternen, wachen Tieren wurde die Substanz intraperitoneal appliziert. 15. min. später wurden die Tiere einem Mangelgemisch mit 5 % Sauerstoff und 95 % Stickstoff ausgesetzt, anschließend sofort durch Genickschlag getötet. Das Herz wurde entnommen, das Myokard homogenisiert. Nach Umwandlung des myokardialen Glykogens in Glukose wurde diese kolorimetrisch bestimmt und in Glykogen zurückgerechnet.

Die Substanzen waren für diese Untersuchungen 1 %ig in 5,5 %iger Glukoselösung unter Zusatz von 10 % DMF (Dimethylformamid) und 1 % Glukonsäure gelöst. Die auf diese Weise erhaltenen Lösungen wurden mit 5,5 %iger Glukoselösung auf ein Volumen von 1 ml/100 g Tiergewicht verdünnt und intraperitoneal appliziert. Die Dosierungen sind auch in diesem Falle nicht einheitlich (s. oben unter 1.).

## Ergebnisse:

1. Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß 25,0 mg/kg Xantinolnicotinat oral zu einer Steigerung des Herzminutenvolumens von 100 auf 110 % führen. Diese Steigerung ist in allen Untersuchungen gut reproduzierbar, so daß sie als Vergleichswert gelten kann. Die eigenen Verbindungen wurden in einem Dosisbereich zwischen 0,25 und 1,0 mg/kg per os, also mit zwei Zehnerpotenzen niedriger Dosis geprüft. Mithin ergibt sich auch dann eine Überlegenheit gegenüber Xantinol-Nikotinat, wenn die Wirksamkeit, gemessen an der Zunahme des Blutzeitvolumens, gleich oder nur gering größer ist, als nach Xantinol-Nikotinat. Unter diesen Gesichtspunkten sind alle, auf Durchblutungssteigerung geprüften Verbindungen wirksamer, als die Vergleichsverbindung.

1793735

2. Bei der Prüfung auf  $\beta$ -Rezeptoren-Blockade, gemessen am Glykogen-Schwund des Myokards nach Hypoxiebelastung, ist zu berücksichtigen, daß der normale Glykogengehalt normaler unbehandelter Ratten im Mittel bei 225 mg % liegt. Bei hypoxiebelasteten, unbehandelten Ratten fällt er auf 15 mg % ab. Die Vergleichsverbindung INPEA hat eine hemmende Wirkung, so daß nach 20 mg/kg i.p. der Glykogengehalt nur auf 38 mg % abfällt. Alle neuen Verbindungen, nach denen diese Hemmung des Glykogenabbaus geringer ist, d.h. also der Endgehalt des Glykogens im Myokard größer ist als 38 mg %, sind bei gleicher oder geringerer Dosierung der Vergleichsverbindung überlegen. Überlegen sind auch diejenigen neuen Verbindungen, die mit erheblich geringerer Dosierung noch eine Hemmwirkung aufweisen, so daß bei entsprechend höherer Dosierung eine stärkere Hemmwirkung als nach der Vergleichssubstanz zu erwarten ist.

309830/1204

1793735

Tabelle: Steigerung des Blutzeitvolumens in der Aorta wacher  
Hunde (1.) und Hemmung des Glykogenabbaues nach Hypoxie  
wacher Ratten (2.)

	1. Steigerung der Durchblutung (wacher Hund)		2. $\beta$ -Rezeptorenblockade (Ratten)	
	Dosis mg/kg oral.	max. Zunahme des Blutzeitvolumens in % gegenüber der Kontrolle (= 100 %)	Dosis mg/kg i.p.	Glykogegehalt des Myokarde nach Hypoxie (mg %)
Xantinolnicotinat	25,0	110	-	-
Kontrollen	-	-	-	15
IMPEA	-	-	20	38
WW 576	0,5	275	1	21
WW 577	0,5	150	-	-
WW 578	0,5	180	-	-
WW 579	0,5	125	-	-
WW 580	0,5	115	-	-
WW 581	0,5	115	3	40
WW 601	-	-	1	32
WW 661	-	-	3	79
WW 664	-	-	1	41
WW 666	-	-	1	49
WW 708	-	-	1	25
WW 750	-	-	3	28

309830/1204

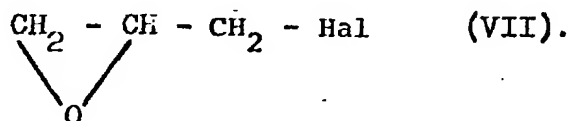
BAD ORIGINAL

Die als Ausgangsprodukte benötigten Amine der Formel II werden nach dem Verfahren der DOS-Nr. 1.568.089 hergestellt.

Die Epoxide der Formel III erhält man z.B. in an sich bekannter Weise durch Umsetzung von Alkalimetall-Derivaten der Formel VI

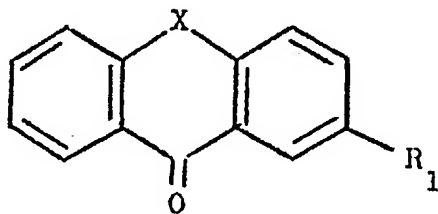


mit Halogenverbindungen der Formel VII



Anstelle der Alkalimetall-Derivate VI kann man auch die freien Verbindungen  $\text{H} - \text{Y} - \text{Z}$  verwenden und diese in an sich bekannter Weise in Gegenwart katalytischer Mengen einer Lewis-Säure (vorzugsweise Bortrifluorid) mit den Halogenverbindungen VII umsetzen; die hierbei erhaltenen Halogenhydrine müssen dann anschließend in an sich bekannter Weise mit Halogenwasserstoff-abspaltenden Mitteln, vorzugsweise starken anorganischen Basen, behandelt werden.

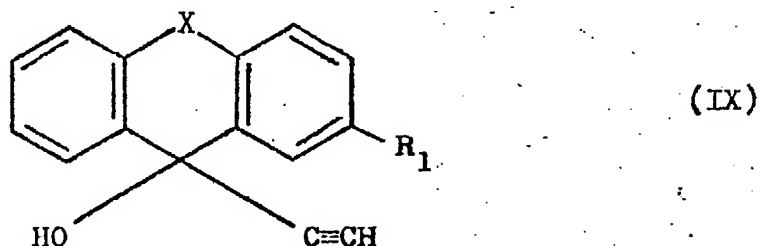
Die oben als Ausgangsprodukte erwähnten Aldehyde der Formel Va können z.B. durch an sich bekannte Äthinylierung von Ketonen der Formel VIII



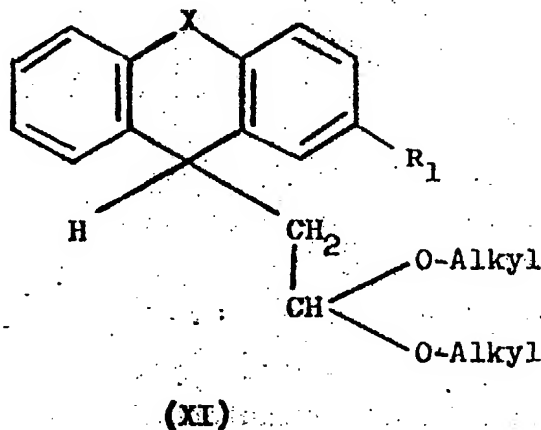
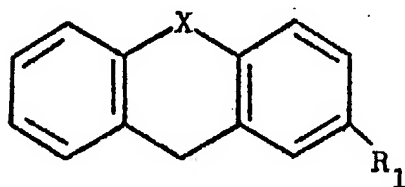
(VIII)

1793735

und anschließende Meyer-Schuster-Reaktion der erhaltenen Carbinole IX



hergestellt werden; bei den auf diese Weise gewonnenen Aldehyden Va bilden  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Doppelbindung. Aldehyde der Formel Va, bei denen  $R_2$  und  $R_3$  je ein Wasserstoffatom bedeuten, koennen unter alkalischen Reaktionsbedingungen durch Umsetzung von cyclischen Diphenylmethanderivaten der Formel X mit einem Acetal des Chloracetaldehyds unter Bildung von Zwischenprodukten der Formel XI erhalten werden.



Die als Ausgangsprodukte benoetigten Carbonsäuren der Formel Vb erhält man z.B. durch Umsetzung von Ketonen der Formel VIII mit

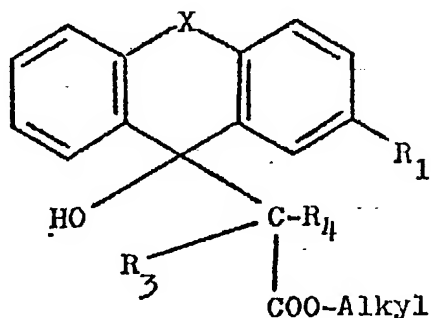
./.

309830/1204

READ ORIGINAL

1793735

einem Fettsäureester (besonders tert.-Butyl-acetat) in Gegenwart eines alkalischen Kondensationsmittels. Die hierbei als Zwischenprodukte gebildeten Hydroxyester der Formel XII



(XII)

lassen sich durch vorsichtige saure Hydrolyse in die gewünschten Carbonsäuren der Formel Vb, in der  $R_2$  eine Hydroxylgruppe bedeutet, umwandeln. Unter kräftigen Hydrolysebedingungen (z.B. Eisessig, 6n Salzsäure) erreicht man eine Wasserabspaltung und Verseifung unter Bildung von Carbonsäuren der Formel Vb, in der  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine CC-Doppelbindung bilden. Schließlich kann man auch zunächst in an sich bekannter Weise unter wasserfreien Bedingungen (z.B. alkoholische Salzsäure) eine Wasserabspaltung bewirken, dann die C-C-Doppelbindung in an sich bekannter Weise (z.B. mit amalgamiertem Aluminium) reduzieren und anschließend unter wäßrig-sauren Reaktionsbedingungen durch an sich bekannte Verseifung die Carbonsäuren der Formel Vb, in der  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoff bedeuten, herstellen.

In den nachstehenden Beispielen ist das erfindungsgemäße Verfahren näher erläutert.

./.

BAD ORIGINAL

309830/1204



1793735

B e i s p i e l    1

N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(4-äthoxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan

12 g 6,11-Dihydro-dibenzo [b,e] oxepin-11-yl-äthylamin (0,05 Mol) und 10 g 1-(4-Äthoxy-phenoxy)-2,3-epoxy-propan (0,053 Mol) werden zusammen 4 Stunden auf 140<sup>o</sup> erwärmt. Anschließend nimmt man in Äther auf und fällt mit einer Lösung von Maleinsäure in Tetrahydrofuran das Maleinat des N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(4-äthoxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propans aus, das aus Isopropanol umkristallisiert werden kann. Die Ausbeute der analysenreinen Verbindung (Fp. 163<sup>o</sup>) beträgt 73 % d.Th.

In analoger Weise erhält man die in der folgenden Tabelle I zusammengefassten Verbindungen:

./.

309830/1204

Tabelle I

Chemische Bezeichnung	Base (Fp.)	Salz (Fp.)	Ausbeute
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclopentyl-oxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	121° Maleat	54 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cycloheptyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	149° Oxalat	55 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclooctyl-oxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	168° Oxalat	61 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclohexyl-methoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	169° Oxalat	58 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-cyclohexyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	Maleat amorph	68 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(4-benzyl-oxy-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	103-105°	-	69 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(cyclododecyloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	76-78°	-	71 %

Ergänzung der Tabelle I (Fortsetzung)

Chemische Bezeichnung	Base (Fp.)	Salz (Fp.)	Ausbeute
N-[2-(11-Hydroxy-6,11-dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-phenoxy-2-hydroxy-3-amino-propan	132-134°	-	78 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yliden)-äthyl]-1-phenoxy-2-hydroxy-3-amino-propan	-	Succinat amorph	55 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-phenylmercapto)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	144-145° Oxalat	79 %
N-Methyl-N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-methyl-phenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	ca. 90° Oxalat	84 %

1793735

309830/1204

BAD ORIGINAL

Ergänzung der Tabelle I (Fortsetzung)

Chemische Bezeichnung	Base (Fp.)	Salz (Fp.)	Ausbeute
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-phenylmercapto-2-hydroxy-3-amino-propan	-	137-138° Maleat	72 %
N-[2-(2-Chlor-thiaxanth.---9-yliden)-äthyl]-1-phenoxy-2-hydroxy-3-amino-propan	93°	176-177° Maleat	63 %
N-[2-(2-Chlor-thiaxanthyl-9)-äthyl]-1-(3-methylphenoxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	171-173° Maleat	67 %
N-[2-(2-Chlor-thiaxanthyl-9)-äthyl]-1-1-phenoxy-2-hydroxy-3-amino-propan	-	126-128° Succinat	71 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]thiepin-11-yl)-äthyl]-1-1-phenoxy-2-hydroxy-3-amino-propan	-	Hydrochlorid amorph	61 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(3-nitro-benzylloxy)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	112° Oxalat	81 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(4-methyl-phenylmercapto)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	133° Maleat	75 %
N-[2-(6,11-Dihydro-dibenzo[b,e]oxepin-11-yl)-äthyl]-1-(2-methyl-phenylmercapto)-2-hydroxy-3-amino-propan	-	149° Oxalat	68 %

1793735

Die als Ausgangsprodukte benötigten Epoxide werden auf folgende Weise hergestellt:

Methode A:

1 Mol der H-aciden Verbindung (H-Y-Z) werden mit einem Mol Natrium-isopropylat in Isopropanol kurz erwärmt und die auf diese Weise erhaltene Natriumverbindung mit mindestens einem Mol Epichlorhydrin eine Stunde zum Sieden erhitzt. Vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wird abfiltriert und der Eindampfrückstand destilliert.

Methode B:

1 Mol der H-aciden Verbindung (H-Y-Z) wird mit 1,1 Mol Epichlorhydrin nach Zugabe von 1 ml Bortrifluorid-ätherat 2-4 Stunden bei 60° gerührt und anschließend destilliert. Danach versetzt man mit ca. 2/3 der Gewichtsmenge gepulvertem Natriumhydroxid, erhitzt in ätherischer Lösung eine Stunde zum Sieden, saugt ab, dampft ein und destilliert.

Die folgende Tabelle II gibt einen Überblick über die auf diese Weise hergestellten 1-substituierten 2,3-Epoxypropane.

./.

309830/1204

BAD ORIGINAL

Tabelle II

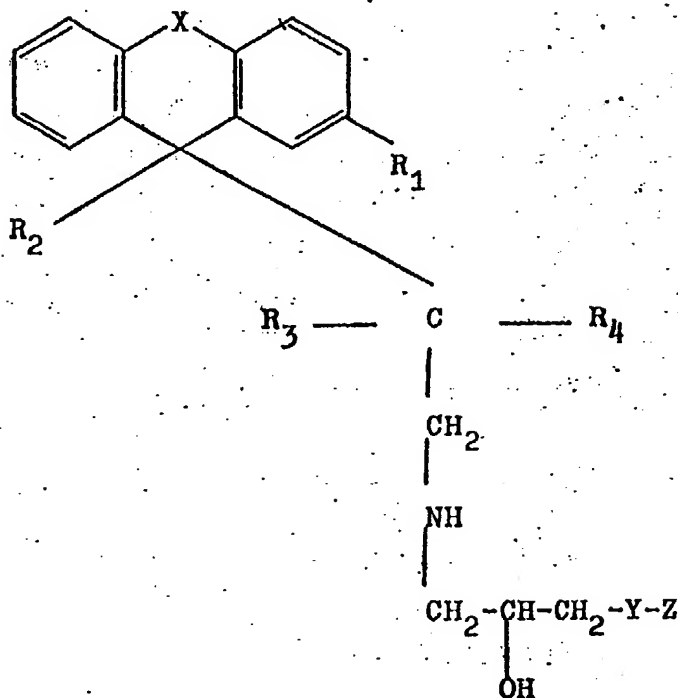
Herstellung der als Ausgangsprodukte verwendeten 1-  
substituierten 2,3-Epoxy-propane

Substituent	Methode	Kp. (°C/mm Hg)	Fp.
1-Phenoxy	A	100-105°/0,1	-
1-(3-Methyl-phenoxy)-	A	107-112°/0,6	-
1-Cyclopentyloxy-	B	80-84°/14	-
1-Cycloheptyloxy-	B	110-115°/15	-
1-Cyclooctyloxy-	B	126-131°/14	-
1-(3-Methyl-cyclohexyloxy)-	B	101-105°/14	-
1-Cyclohexyl-methoxy-	B	110-115°/14	-
4-Äthoxy-phenoxy-	A	120-122°/0,1	49°
Cyclododecyloxy-	B	170-180°/14	-
Phenylmercapto-	A	140°/14	-
3-Nitro-benzyloxy-	B	137-145°/0,2	-
3-Methyl-phenylmercapto-	A	146-149/14	-
4-Methyl-phenylmercapto-	A	100-106/0,1	-
2-Methyl-phenylmercapto-	A	105-111/0,2	-

309830/1204

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Tricyclische Aminoalkohole der allgemeinen Formel I



in der X ein Schwefelatom, eine Oxa- oder Thiamethylen-  
gruppe und Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt,  
wobei im Fall daß:

309830/1204

./.

BAD ORIGINAL

- a) X ein Schwefelatom bedeutet,  $R_1$  ein Wasserstoff- oder Chloratom,  $R_2$  und  $R_3$  Wasserstoffatome oder zusammen eine CC-Doppelbindung,  $R_4$  ein Wasserstoffatom und Z eine Phenyl- oder Methylphenylgruppe bedeutet,
- b) X eine Oxymethylengruppe bedeutet,  $R_1$  ein Wasserstoff- oder Chloratom, eine Methyl- oder Methoxygruppe,  $R_2$  ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder zusammen mit  $R_2$  eine CC-Doppelbindung,  $R_4$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl oder Äthylgruppe und Z einen Cycloalkylrest mit 5 bzw. 7 - 12 C-Atomen, eine Methylcyclohexyl-, Cyclohexylmethyl-, Nitrobenzyl oder Äthoxy- oder Benzyloxy-phenylgruppe darstellt, wobei für den Fall, daß Y ein Schwefelatom ist, Z auch eine Phenyl- oder Methylphenylgruppe sein kann,
- c) X eine Thiamethylengruppe bedeutet,  $R_1$  bis  $R_4$  Wasserstoffatome sind oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen eine Doppelbindung bilden können und Z ein Phenylrest ist,

und ihre nicht-toxischen Salze.

BAD ORIGINAL

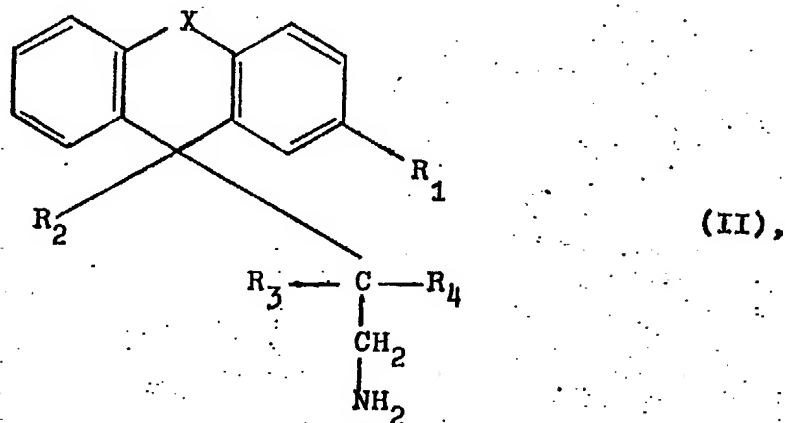
309830/1204



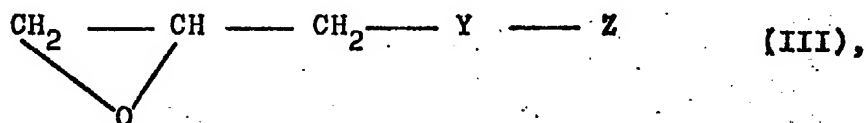
1793735

2. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I des Anspruchs 1 und ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

a) Amine der allgemeinen Formel II

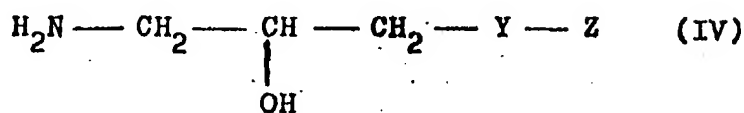


in welcher  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und X die in Formel I angegebene Bedeutung haben, mit Epoxiden der allgemeinen Formel III



in welcher Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben bzw. mit den entsprechenden Halogenhydrinen umgesetzt oder

b) Amine der allgemeinen Formel IV



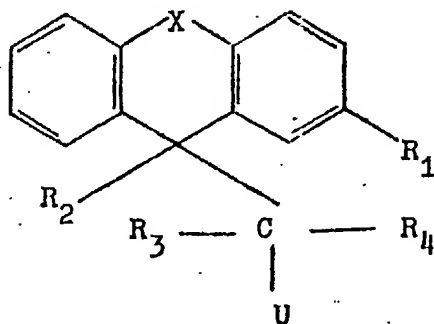
in welcher Y und Z die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

309830/1204

BAD ORIGINAL

1793735

mit Verbindungen der allgemeinen Formel V



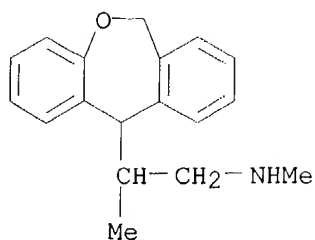
(V),

in welcher R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und X die in Formel I angegebene Bedeutung haben, während U eine Aldehyd- oder eine Carbonylhalogruppe vorstellt,

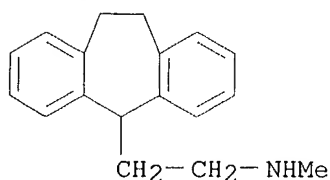
zur Kondensation bringt, die erhaltenen Zwischenprodukte reduziert und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen der Formel I in an sich bekannter Weise in ihre nicht-toxischen Salze überführt.

BAD 05/5

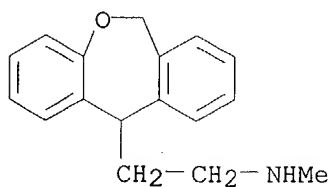
309830/1204



RN 55286-80-1 HCAPLUS  
 CN 5H-Dibenzo[a,d]cycloheptene-5-ethanamine, 10,11-dihydro-N-methyl- (9CI)  
 (CA INDEX NAME)



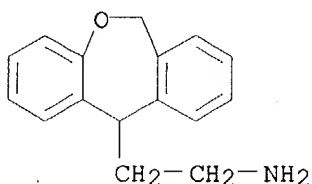
IT 55286-60-7  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (reaction of, with cyclohexyl glycidyl ether)  
 RN 55286-60-7 HCAPLUS  
 CN Dibenz[b,e]oxepin-11-ethanamine, 6,11-dihydro-N-methyl- (9CI) (CA INDEX NAME)



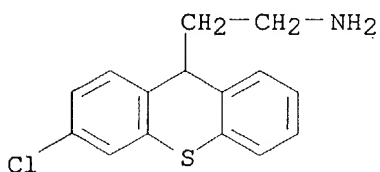
L11 ANSWER 13 OF 17 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN  
 ACCESSION NUMBER: 1974:505324 HCAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 81:105324  
 TITLE: Tricyclic aminoalcohols and their nontoxic salts  
 INVENTOR(S): Winter, Werner; Thiel, Max; Stach, Kurt; Schaumann, Wolfgang; Dietmann, Karl  
 PATENT ASSIGNEE(S): Boehringer Mannheim G.m.b.H.  
 SOURCE: Ger., 6 pp. Division of Ger. 1,568,145 (See Brit. 1,128,938 CA 70;47324u).  
 CODEN: GWXXAW  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: German  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 2  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
DE 1793735	A1	19730726	DE 1967-1793735	19670218
DE 1793735	B2	19740606		

DE 1793735 C3 19750130  
 GB 1128938 A 19681002 GB 1967-33103 19670719  
 PRIORITY APPLN. INFO.: DE 1967-1793735 A 19670218  
 GI For diagram(s), see printed CA Issue.  
 AB Dibenzoxepinyldethylamines I (X = O, R = cyclopentyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclododecyl, 3-methylcyclohexyl, cyclohexylmethyl, 4-EtOC6H4, 3-MeC6H4, 3-O2N-C6H4CH2; X = S, R = 4-MeC6H4, 2-MeC6H4) were prepared in 54-81% yield by treating dibenzoxepinyldethylamine with the epoxides II. II were prepared by treating epichlorohydrin with RXH. I enhance cardiac blood flow and are  $\beta$ -sympatholytics. Thus I (X = O, R = 4-EtOC6H4) at 0.5 mg/kg orally increased cardiac blood flow in dogs by 275%.  
 IT 21745-85-7  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (reaction of, with epoxy propanes)  
 RN 21745-85-7 HCAPLUS  
 CN Dibenz[b,e]oxepin-11-ethanamine, 6,11-dihydro- (9CI) (CA INDEX NAME)



IT 53444-66-9  
 RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
 (reaction of, with epoxypropane derivs.)  
 RN 53444-66-9 HCAPLUS  
 CN 9H-Thioxanthene-9-ethanamine, 3-chloro- (9CI) (CA INDEX NAME)



L11 ANSWER 14 OF 17 HCAPLUS COPYRIGHT 2004 ACS on STN  
 ACCESSION NUMBER: 1970:100435 HCAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 72:100435  
 TITLE: Synthesis of aminoalkylxanthenes and aminothioxanthenes  
 AUTHOR(S): Tsvetkova, I. D.; Orlova, E. K.; Zagorevskii, V. A.  
 CORPORATE SOURCE: Inst. Farmakol. Khimioter., Moscow, USSR  
 SOURCE: Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal (1969), 3(12), 17-20  
 CODEN: KHFZAN; ISSN: 0023-1134  
 DOCUMENT TYPE: Journal  
 LANGUAGE: Russian  
 GI For diagram(s), see printed CA Issue.  
 AB Derivs. of xanthene (I) and thioxanthene (II) were prepared Hydrogenation of Ia over Pd yielded 79.5% I [R = CH(CN)CO<sub>2</sub>Et] (III), m. 127-8°. Reduction of III with LiAlH<sub>4</sub> gave 75% I [R = CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (IV), m. 115.5-16°; HCl salt m. 234-5°. Analogously, II [R = CH(CN)CO<sub>2</sub>Et] yielded 90% II [R = CH(CH<sub>2</sub>OH)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>] (V), m. 112.5-13°; HCl salt m. 215° (decomposition). A mixture of 0.5 g IV, 0.92 g HCO<sub>2</sub>H and 2 ml H<sub>2</sub>CO was boiled 7 hr and saturated with HCl to yield